

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Möglichkeiten der medikamentösen Gallenstein- auflösung - eine retrospektive Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt

von
Gerlinde Grieshaber
aus Stuttgart

Mainz
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern gewidmet.

Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. H. J. Weis

2. Gutachter: Professor Dr. K. H. Holtermüller

**Möglichkeiten der
medikamentösen Gallenstein-
auflösung -
eine retrospektive Studie**

von
Gerlinde Grieshaber
aus Stuttgart

Inhalt

	Seite
1. EINLEITUNG	5
1.1. Epidemiologie des Gallensteinleidens	5
1.2. Grundlagen der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen	6
1.3. Erfolgsaussichten bei der medikamentösen Auflösung	7
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1. Die Patienten	8
2.2. Auswertung der Röntgenbilder	8
2.3. Analyse der Gallensteine	9
2.3.1. Herstellung von Gallensteinpulver und Extraktion	9
2.3.2. Bilirubinbestimmung	9
2.3.3. Cholesterolverbestimmung	9
2.3.4. Calciumbestimmung	9
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Ergebnisse der Steinanalysen	12
3.2. Ergebnisse der Röntgenbildauswertung	13
3.3. Angaben zur Krankengeschichte	17
3.1.1. Laborwerte	19
4. DISKUSSION	23
4.1. Die schwankenden Erfolgsraten bei der Chemosäuretherapie	23
4.2. Häufigkeit medikamentös auflösbarer Gallensteine	24
4.2.1. Auswahl nach den Röntgenaufnahmen	24
4.2.2. Auswahl aufgrund der chemischen Steinzusammensetzung	24
4.3. Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie	25
5. ZUSAMMENFASSUNG	26
6. LITERATURVERZEICHNIS	28
7. LEBENSLAUF	30



1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Gallensteinleidens

Das Gallensteinleiden ist in unserer Zivilisation mit einer Morbidität von 12 %—18 % außerordentlich stark verbreitet (BACK, 1; BRETT et al., 2). Danach gibt es allein in der BRD über 7 Millionen Gallensteinträger. Bei den hochzivilisierten Völkern kommt das Gallensteinleiden besonders oft vor, wobei deutliche genetische Unterschiede in der Häufigkeit festgestellt wurden (BRETT et al., 2). In Nordamerika beträgt die Häufigkeit ähnlich wie in Europa zwischen 9 % und 24 %. Dabei sind weiße Amerikaner zweimal häufiger betroffen als schwarze. Auffallend ist die hohe Morbidität von 48,6 % bei amerikanischen Indianern (SAMPLINER et al., 3). Im Gegensatz dazu erkrankten die Massai-Neger in Ostafrika so gut wie nie an Cholelithiasis (BISS et al., 4). In Südafrika findet man bei 14 %—17 % der weißen Bevölkerung und bei 2 %—5 % der Bantu-Neger Gallensteine (2).

Neben diesen ethnischen Unterschieden scheinen folgende Faktoren die Bildung von Gallensteinen zu beeinflussen:

- a) Östrogene — Frauen erkrankten nach Untersuchungen von BIRNBAUM (5) fast dreimal häufiger als Männer.
- b) das Alter — die Häufigkeit nimmt mit steigendem Lebensalter deutlich zu (5).
- c) die Ernährung — Patienten mit Gallensteinen nehmen durchschnittlich mehr Kalorien zu sich als Vergleichspersonen (SARLES et al., 6).
- d) andere Erkrankungen — Diabetiker bekommen ca. 1,6mal häufiger Gallensteine als Personen ohne Diabetes (ZSCHOCH, 7). Überdurchschnittlich häufig treten Gallensteine auch bei Patienten mit Leberzirrhose auf (BOUCHIER, 8) sowie Patienten mit hämolytischen Anämien, z. B. Sichelzellanämie (BARRETT — CONNOR, 9).

Nur etwa 50 % der Patienten mit Gallensteinen haben Beschwerden; trotzdem sollte die Cholelithiasis auf jeden Fall behandelt werden, da bei 35 % der unbehandelten Patienten Komplikationen auftreten (WENCKERT et al., 10).

Die einzige therapeutische Möglichkeit bestand bis 1972 in der Cholezystektomie. Obwohl das Operationsrisiko in den letzten Jahren bedeutend gesenkt werden konnte, besteht immer noch eine Letalität von ca. 2 % (WEIS, 11). In der BRD werden jährlich etwa 60 000 Gallensteinträger operiert, das bedeutet bei einer Letalität von 2 %, daß allein in der BRD 1200 Menschen jährlich bzw. pro Tag 3—4 Menschen an den Folgen der Cholezystektomie sterben. Eine medikamentöse Therapie stellt daher einen bedeutenden Vorteil dar, selbst wenn sie nur bei der Hälfte aller Gallensteinpatienten angewandt werden könnte.

Die Möglichkeit einer medikamentösen Gallensteinauflösung mit Chenodesoxycholsäure (Chenosäure, CDC) besteht seit 1972 (DANZINGER et al., 12). Sie kommt allerdings nur für Cholesterolgallensteine in Betracht (BELL et al., 13; THISTLE et al., 14; ISER et al., 15). Die chemische Zusammensetzung der Gallensteine weist ebenso wie die Morbidität in den einzelnen Ländern charakteristische Unterschiede auf (SUTOR et al., 16). So bestehen z. B. in Japan die Gallensteine hauptsächlich aus Bilirubin, in Europa und den USA dagegen vorwiegend aus Cholesterol. In den letztgenannten Ländern ist daher die Aussicht auf eine erfolgreiche medikamentöse Gallensteinauflösung am größten.

1.2. Grundlagen der medikamentösen Gallensteinauflösung

Die Galle ist eine micellare Lösung, die hauptsächlich aus Wasser, Gallensäuren, Bilirubin, Lecithin und Cholesterol besteht. Das wasserunlösliche Cholesterol wird durch Gallensäuremoleküle in Lösung gehalten, die sich mit dem Cholesterol zu gemischten Micellen zusammenlagern (CAREY et al., 17). Dabei sind für die Lösung von einem Molekül Cholesterol bis zu 12 Moleküle Gallensäure nötig. Das bedeutet, daß eine vollständige Lösung von Cholesterol nur erfolgt, solange die Cholesterolkonzentration im Verhältnis zur Gallensäure- und Lecithinkonzentration eine bestimmte Grenze nicht überschreitet. Der Konzentrationsbereich, innerhalb dessen Cholesterol vollständig in micellarer Lösung gehalten wird, läßt sich nach ADMIRAND und SMALL (18) folgendermaßen darstellen:

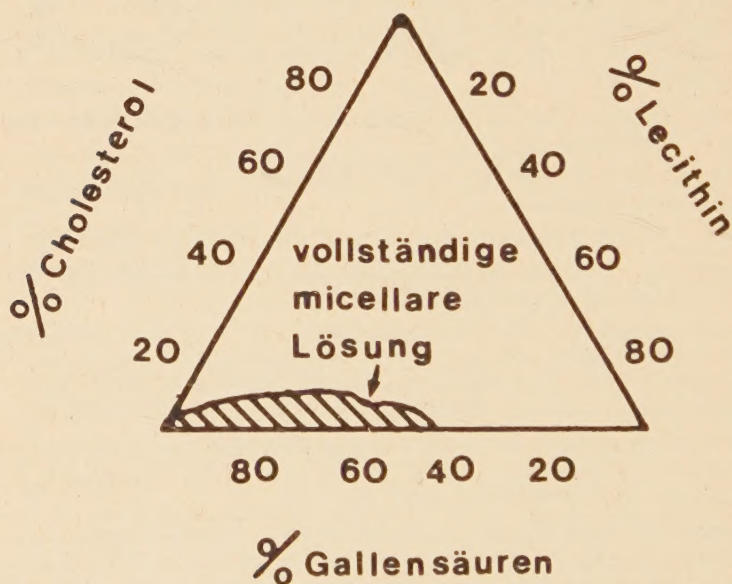


Abb. 1.1. Micellarer Lösungsbereich des Cholesterols nach ADMIRAND und SMALL (18)

Bei einer höheren Konzentration an Cholesterol bzw. einer niedrigeren Konzentration an Gallensäuren kann das Cholesterol nicht mehr vollständig in Lösung gehalten werden: in der übersättigten Galle bilden sich Cholesterol-Mikrokristalle. Nach den Untersuchungen von ADMIRAND und SMALL (18) ist dies bei Gallensteinträgern der Fall, während bei Kontrollpersonen ohne Gallensteine eine an Cholesterol ungesättigte Galle vorliegt. Demnach stellt die Übersättigung der Galle mit Cholesterol die wesentliche pathogenetische Voraussetzung für die Entstehung von Cholesterolgallensteinen dar, wenn sie auch allein noch nicht zur Steinbildung führt (HOLZBACH et al., 19).

Weitere Ursachen wie vermehrte Mucinbildung durch die Gallenblase oder eine Gallenblasenentzündung spielen dabei noch eine wichtige Rolle (ERB, LEUSCHNER 20).

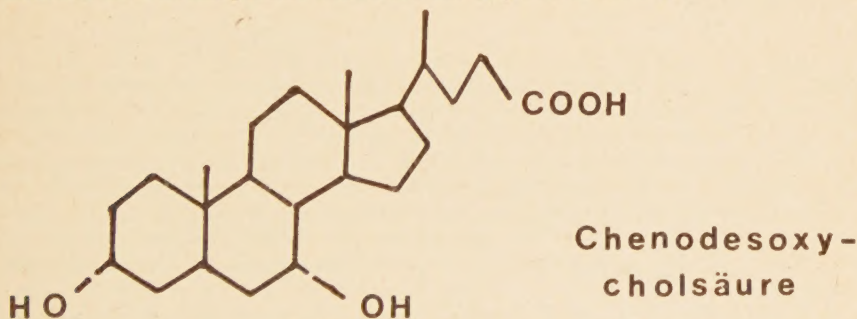
An der Entstehung einer Cholesterol-Übersättigung der Galle sind zwei Faktoren beteiligt:

- a) durch Verminderung der Gallensäure-Synthese wird der Gallensäure-Pool verkleinert. COYNE et al., (21) fand das Schlüsselenzym der Gallensäuresynthese, die 7α -Hydroxylase, bei Gallensteinträgern gegenüber Gesunden um 37 % vermindert.
- b) durch gesteigerte Aktivität der β -Hydroxy- β -methyl-glutaryl-CoA-Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthese, wird vermehrt Cholesterol gebildet. Die β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA-Reduktase ist nach den Untersuchungen von COYNE et al., (21) bei Gallensteinpatienten um 35 % höher als normal.

Dem gesteigert gebildeten Cholesterol steht also gleichzeitig eine verringerte Menge an Gallensäuren gegenüber, so daß das Cholesterol nur unvollständig micellar gelöst werden kann.

Der Grad der Sättigung mit Cholesterol und damit die Lithogenität der Galle kann durch den „lithogenen Index“ ausgedrückt werden. Dieser bezeichnet den Quotienten aus der tatsächlich in der Galle vorhandenen Menge an Cholesterol und der maximal darin lös-
baren Menge (METZGER et al., 21). Ein Index über 1,0 bedeutet Übersättigung der Galle mit Cholesterol. Haben sich Cholesterolsteine gebildet und sinkt der lithogene Index später wieder unter 1, so kann Cholesterol aus den Gallensteinen wieder in Micellen gelöst werden, und die Steine können sich langsam auflösen.

Auf diesem Prinzip beruht die medikamentöse Gallensteinauflösung mit Chenodesoxycholsäure. CDC ist eine primäre Gallensäure mit folgender Strukturformel:



Unter der Einnahme von CDC wird die β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA-Reduktase gehemmt und somit die Synthese von Cholesterol in der Leber vermindert (THISTLE et al., 23; NORTHFIELD et al., 24; COYNE et al., 21). Dadurch wird die vorher erhöhte Cholesterolsekretion in die Galle normalisiert. Gleichzeitig wird durch die exogene Gallensäurezufuhr meistens der Gallensäure-Pool vergrößert. Das Verhältnis zwischen Gallensäuren und Cholesterol in der Galle kehrt damit in den physiologischen Bereich zurück, der lithogene Index sinkt unter 1 und die Gallensteine können aufgelöst werden (ERB 25).

1.3. Erfolgsaussichten bei der medikamentösen Steinauflösung

Die Behandlungserfolge bei der Chenotherapie schwanken nach bisherigen Studien zwischen 0 und 68 % (WEIS, 26). Eine Voraussetzung für die Auflösung durch Chenodes-

oxycholsäure ist, daß die Steine Calcium-arm sind, d. h. daß sie im Röntgenbild keinen Spontanschatten geben. Doch auch bei nicht schattengebenden Steinen beträgt die Erfolgsrate nur etwa 50—60 % (SCHOENFIELD, 27; MÖCKEL, 28; STALDER, 29; FROMM et al., 30). Eine Ursache für die hohe Zahl der Mißerfolge liegt sicher darin, daß das Röntgenbild keine sichere Abgrenzung der chemischen Zusammensetzung eines Steines erlaubt. Reine Bilirubin-Calciumsteine, die auf eine Therapie mit CDC nicht ansprechen, enthalten maximal 6,8 % Calcium und sind daher röntgenologisch nicht schattengebend. Ferner können manchmal auch Steine, die über 10 % Calcium enthalten, im Röntgenbild keinen Spontanschatten geben (ROES, 31). Als weitere Gründe für ein Nichtansprechen auf die Therapie spielen ein zu großer Steindurchmesser und eine zu niedrige Dosierung der CDC eine Rolle (WEIS, et al., 32; ISER et al., 15).

Die vorliegende Studie befaßt sich daher mit folgenden Fragen: Bei wieviel Gallensteinträgern kann die medikamentöse Therapie angewendet werden? Und wieviele Versager wären dabei theoretisch zu erwarten?

2. Material und Methoden

2.1. Die Patienten

Die Gallensteine von 84 Patienten, denen in den Jahren 1975 und 1976 in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz die Gallenblase operativ entfernt worden war, wurden gesammelt und chemisch analysiert. Um Angaben zur Krankengeschichte der Patienten zu erhalten, wurde ein Fragebogen verschickt, der über folgende Fragen Auskunft geben sollte: familiäres Vorkommen von Gallensteinen, Art und Dauer der Beschwerden, Begleiterkrankungen sowie über die Beurteilung des Operationsergebnisses durch die Patienten. Der Zeitpunkt der Befragung lag zwischen 8 und 20 Monaten nach der Operation, im Durchschnitt nach 11 Monaten. Bei vier der 84 Patienten konnte die Adresse nicht mehr ausfindig gemacht werden, so daß der Bogen nur an 80 Patienten geschickt werden konnte.

Ferner wurden 60 Krankenblätter auf laborchemische Werte hin durchgesehen, wie Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, BSG.

2.2. Auswertung der Röntgenbilder

Die präoperativen Röntgenleeraufnahmen lagen von 57 Patienten vor. Sie wurden untersucht auf spontan schattengebende Steine, ohne daß der Betrachter die Steinanalysenwerte kannte. Außerdem wurde der Durchmesser der Steine bzw. die Fläche multipler Steine im Verhältnis zur Fläche der Gallenblase bestimmt bei den nicht schattengebenden Steinen anhand von Kontrastmittelaufnahmen der Gallenblase.

Im Vergleich zu den präoperativen Aufnahmen wurden von 72 Steinen vor der chemischen Analyse „in vitro“-Röntgenaufnahmen angefertigt. Diese wurden ebenfalls auf kalkdichte Schatten untersucht.

2.3. Analyse der Gallensteine

2.3.1. Herstellung von Gallenstein-Pulver und Extraktion

Vor der Analyse wurden die Steine bei 50° C so lange getrocknet, bis durch zweimaliges Wiegen in 12stündigem Abstand gleichbleibendes Gewicht festgestellt wurde. Dann wurden die Steine durchgeschnitten und in einem calciumfreien Mörser pulverisiert. Zeigten sich beim Durchschneiden makroskopisch unterscheidbare Schichten, wurden diese so weit wie möglich voneinander getrennt und jede für sich weiter untersucht. Bei allen Analysen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Von dem Pulver wurden 20 mg unter Lichtabschluß durch einstündiges Schütteln in 50 ml saurer Folchlösung (2 Teile Chloroform + 1 Teil Methanol) extrahiert.

2.3.2. Bilirubinbestimmung

Die Bestimmung des Bilirubins erfolgte mit Hilfe der Diazoreaktion. 2 ml des beschriebenen Steinextrakts wurden nach Zugabe von 3 ml Methanol mit 0,5 ml frisch hergestelltem Diazoreagens (10 ml 0,029 M-Sulfanilsäure in 0,17 N HCl + 0,3 ml 0,025 M-Natriumnitrit-Lösung) versetzt. Die Extinktion wurde nach 30minütigem Stehenlassen im Dunkeln bei 540 nm gemessen. Mit einer Verdünnungsreihe einer Bilirubin-Standard-Lösung wurde für jede Probenserie eine Eichkurve erstellt. Die Methode erfaßt Bilirubinkonzentrationen im Stein ab 1 %.

2.3.3. Cholesterolbestimmung

Die Bestimmung des Cholesterols erfolgte mittels einer Farbreaktion mit Eisenchlorid, nachdem das Cholesterol zunächst mit Petroläther extrahiert und nach der Methode von SPERRY und WEBB (33) mit Digitonin gefällt worden war. Dazu wurden 0,5 ml des Steinextrakts (s. 2.3.1.) bei 50—60° C getrocknet und anschließend mit 0,5 ml H₂O₂, 0,5 ml 80%iger KOH und 1,0 ml Äthanol mit einer bekannten Menge H³-Cholesterol als internem Standard versetzt. Die Proben wurden verschlossen und eine Stunde bei 70° C im Wasserbad inkubiert. Nach Abkühlung erfolgte die Extraktion mit 3mal 4 ml Petroläther. Der Petroläther wurde anschließend verdampft und die getrockneten Proben in 4 ml eines Azeton-Äthanol-Gemisches (1:1) gelöst. Nach Zugabe von 1—2 Tropfen 1 N-HCl zur Herstellung eines sauren pH-Wertes wurden 2 ml 0,5%ige Digitonin-Lösung und 2 ml 10%iges AlCl₃ zugegeben. Nach 20 Minuten Inkubation wurde zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Dieser Vorgang wurde zweimal mit Azeton und einmal mit Diäthyläther wiederholt, und das Präzipitat zuletzt getrocknet. Dieses Cholesterolpräzipitat wurde in 6 ml FeCl₃-Lösung (50 mg FeCl₃ auf 100 ml Eisessig) gelöst. 1 ml davon wurde zusammen mit 10 ml Instagel in Packard-Gläser gegeben und im Packard-Zählapparat die Radioaktivität bestimmt. Die restlichen 5 ml wurden mit 3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und die Extinktion bei 560 nm gemessen. Mit jeder Probenserie liefen gleichzeitig 3 Cholesterol-Standard-Werte mit. Die untere Grenze der Bestimmbarkeit von Cholesterol im Stein liegt bei 4 %.

2.3.4. Calciumbestimmung

Calcium wurde mittels der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie bestimmt. 10 mg Steinpulver wurden mit 0,3 ml HNO₃, 0,9 ml HCl und, nach Erwärmen, mit 10 Tropfen

H₂O₂ versetzt. Nach 15minütigem Erhitzen wurden nochmals 10—15 Tropfen H₂O₂ zugegeben und die Proben erneut erhitzt, bis keine schwarzen Rückstände mehr vorhanden waren. Nachdem die Proben abgekühlt waren, wurden 2 ml 1 N-HCl und 20 ml H₂O zugegeben und die Proben für 10 Minuten in ein Wasserbad von 60° C gebracht. 1 ml dieser Lösung wurde mit 5 ml 0,5%igem Lanthan gemischt. Die Absorption wurde innerhalb von 6 Stunden bestimmt. 2 Standard-Werte mit 0,25 mval und 1 mval Calcium wurden jeweils mitbestimmt. Die untere Bestimmungsgrenze betrug 0,3 % Calcium im Stein.

Tab. 3.1. Ergebnisse der chemischen Gallensteinanalysen

K = Kern S = Schale M = Mittelschale

a, b = verschiedene Steinarten bei demselben Patienten

? = keine Bestimmung, da zuwenig Material vorhanden

Nr.	Bilirubin	Cholesterol mg/100 mg Stein	Calcium	Rest (unbestimmt)
1	K 0,75	108	0,89	—
	S 0,99	89,4	4,97	4,6
2	0,35	80,4	3,66	15,6
3	K 5,34	68,1	5,96	20,6
	S 0,85	92,5	1,79	4,9
4	40,9	0	2,76	56,3
5	K 0,13	107,3	1,20	—
	S 8,66	59,3	3,15	28,8
6	0,06	85,9	1,60	12,5
7	K 2,99	79,9	3,57	13,5
	S 0,51	73,4	10,35	15,7
	M 0	88,4	5,72	5,9
8	0,45	107	3,36	—
9	2,78	88,4	1,77	7,1
10	0,59	33,5	33,19	32,7
11	1,38	78,0	0,87	19,8
12	K 2,19	83,4	0,80	13,6
	S 0,46	90,4	2,30	6,8
13	K 0,19	90,4	0,30	9,1
	S 1,26	71,9	3,29	23,6
14	0,06	86,3	0,10	13,5
15	0,51	56,4	24,01	19,1
16	K 0	88,6	0,91	10,5
	S 3,25	59,7	7,56	29,5
17	0,18	95,0	1,21	3,6
18	0,26	94,6	0,22	4,9
19	K 0,20	104	0,21	—
	S 0,11	99,9	0,63	—
20	0,38	89,8	2,64	7,2
21	0,08	0,5	0,38	99,0
22	16,15	0	25,35	58,5
23	0,05	103,9	0,23	—

Nr.	Bilirubin	Cholesterol mg/100 mg Stein	Calcium	Rest (unbestimmt)
24	2,03	77,6	3,85	16,5
25	1,88	111	0,39	—
26	0,58	88,5	0,11	10,8
27	K 0,39	92,4	0,85	6,4
	S 0,28	98,9	1,64	—
	M 0,55	92,3	3,01	4,1
28	K 0,18	97,5	2,15	0,2
	S 1,20	90,1	5,24	3,5
29	1,04	79,3	6,57	13,1
30	K 0	97,7	0,21	2,1
	S 3,01	98,5	0,75	—
31	0,17	99,3	0,27	0,3
32	K 0,55	98,5	0,23	0,7
	S 0	105	0,14	—
33	1,03	92,6	0,15	6,2
34	0,87	87,9	0,21	11,0
35	K 0,22	96,8	1,63	1,4
	S 0,91	23,9	27,93	47,3
36	a) 0,06	87,3	0,67	12,0
	b) 2,60	35,5	29,02	32,9
37	0,16	116	0,04	—
38	0,51	94,5	0,15	4,8
39	0	101	0,71	—
40	K 0,77	100	0,27	—
	S 0,14	102,4	0,10	—
41	0,20	85,6	0,34	13,9
42	0,64	83,1	8,78	7,5
43	0,42	97,5	0,16	1,9
44	K 1,10	91,3	0,17	7,4
	S 0,27	93,7	0,10	5,7
45	0,32	98,5	0,13	1,0
46	0,19	96,1	0,06	3,7
47	0,05	97,5	0,48	2,0
48	K 0,11	85,6	0,10	14,2
	S 4,03	84,7	0,36	10,9
49	11,91	0	1,86	86,2
50	3,95	0	26,37	69,7
51	K 48,15	0	4,06	47,8
	S 5,62	0	26,55	67,8
52	3,96	34,1	21,64	40,3
53	K 5,6	34,3	6,39	53,7
	S 0,4	77,8	10,55	11,3
	M 0,59	88,1	0,51	10,8
54	K 0,10	83,2	6,69	10,0
	S 0,16	60,4	16,0	23,4
55	K 0,36	80,4	7,17	12,1
	S 0,22	70,0	11,8	18,0

Nr.	Bilirubin	Cholesterol mg/100 mg Stein	Calcium	Rest (unbestimmt)
56	K 7,5	14,8	6,5	71,2
	S 0,56	95,1	0,35	4,0
57	K 6,33	61,7	6,17	25,8
	S 3,34	59,9	12,80	24,0
58	0,12	109	0,14	—
59	0,08	88,8	0,40	10,7
60	K 3,07	95,4	0,50	1,0
	S 0,46	130	0,19	—
61	0	112	0,54	—
62	0,27	84,6	1,10	14,0
63	0,08	52,6	20,3	27,0
64	K 0,13	105,9	0,08	—
	S 0,10	99,9	0,13	—
	M 0,12	96,7	0,10	3,1
65	K 3,56	88,4	1,92	6,1
	S 2,49	75,5	0,16	21,9
	M 0,56	85,6	0,11	13,6
66	7,44	22,0	11,48	59,1
67	0,68	85,9	0,41	13,0
68	3,5	83,8	0,38	12,3
69	0	0	40,0	60,0
70	4,61	23,6	24,42	47,4
71	K 0,41	66,8	11,01	21,8
	S 1,08	85,8	6,04	7,1
72	0,36	58,8	22,0	18,8
73	0,75	100	0,45	—
74	K 36,33	0	2,94	60,7
	S 6,87	71,1	?	?
75	1,4	98,0	0,61	—
76	0	82,2	0,18	17,6
77	27,72	6,0	1,62	64,7
78	55,97	7,0	2,79	34,1
79	K 0,18	99,2	0,97	—
	S 0,08	41,9	22,06	36,0
80	K 2,34	76,2	0,74	20,7
	S 0,23	88,3	0,19	11,3
81	K 0,16	87,3	0,91	11,5
	S 0,48	83,8	1,31	14,4
82	0,49	93,7	0,97	4,8
83	K ?	?	2,88	?
	S 0,47	59,2	16,73	23,5
84	0,74	97,9	0,10	1,3

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Steinanalysen

In Tabelle 3.1. sind die Ergebnisse der chemischen Analysen zusammengestellt.

33 Steine (39,3 %) enthielten mehrere makroskopisch unterscheidbare Schichten, die voneinander getrennt analysiert wurden. Je nach ihrem Calcium-Gehalt wurden die Steine in 3 Gruppen unterteilt; dabei war bei Steinen mit mehreren Schichten die Schicht mit dem höchsten Calcium-Gehalt ausschlaggebend:

Gruppe	Calcium-Gehalt	Anzahl	Häufigkeit
I	0— 5 %	57	67,8 %
II	> 5—13 %	12	14,3 %
III	über 13 %	15	17,9 %

Der Cholesterol-Gehalt der Steine lag bei Gruppe I bis auf 7 Werte zwischen 70 % und 100 %; in Gruppe II betrugen die Cholesterol-Konzentrationen zwischen 14 % und 90 % und in Gruppe III zwischen 0 und 60 %.

3.2. Ergebnisse der Röntgenbildauswertung

Von 57 Patienten lagen die präoperativen Röntgenaufnahmen vor. Davon zeigten 24 (42,1 %) einen Spontanschatten im Bereich der Gallenblase. Von diesen 24 Steinen enthielten nur 11 über 13 % Calcium; 9 Steine enthielten unter 10 % Calcium, 6 davon sogar weniger als 5 %.

33 der 57 Patienten (57,9 %) zeigten auf der Leeraufnahme keine schattengebenden Steine. Die Analysen ergaben, daß diese Steine fast alle Calcium-arm waren; nur 3 Steine enthielten über 5 % Calcium (Nr. 29: 6,57 %, Nr. 42: 8,78 %, Nr. 10: 33,19 %). Einen Überblick über die präoperative Röntgendarstellung gibt Tab. 3.2.:

Röntgenologisch	Calcium-Gehalt		
	0—5 %	> 5—13 %	über 13 %
schattengebend	6	7	11
nicht schattengebend	30	2	1

Tab. 3.2. Präoperative Röntgendarstellung der Gallensteine

Kontrastmittelaufnahmen der Gallenblase der Patienten mit nicht schattengebenden Steinen zeigten folgende Zusatzbefunde, die nach WOLPERS (34) als Kontraindikation für eine CDC-Behandlung gelten:

Steindurchmesser über 20 mm	9 Patienten
Gallengangssteine	3 Patienten
Gallenblase mehr als zur Hälfte mit Steinen gefüllt	3 Patienten
negatives Cholezystogramm	1 Patient

Von 3 Patienten lagen nur die Leeraufnahmen vor.

Vor der chemischen Analyse wurden von 72 Gallensteinen „in-vitro“-Aufnahmen angefertigt. Dabei zeigten 33 Steine (45,8 %) einen kalkdichten Schatten. Tab. 3.3. gibt einen Überblick über die postoperative röntgenologische Darstellung der Gallensteine.

Röntgenologisch	Calcium-Gehalt		
	0—5 %	> 5—13 %	über 13 %
schattengebend	11	12	10
nicht schattengebend	39	—	—

Tab. 3.3. Postoperative Röntgendarstellung der Gallensteine

Von 48 Gallensteinen lagen sowohl prä- als auch postoperative Röntgenaufnahmen vor. Von diesen waren präoperativ 18 (37,5 %), postoperativ 25 (52,1 %) schattengebend. Der Calcium-Gehalt der Steine, die postoperativ zusätzlich kalkdichte Schatten gaben, lag zwischen 0,7 % und 8,8 %. Eine genaue Zusammenstellung der prä- und postoperativen röntgenologischen Darstellung der Steine sowie ihres Calcium-Gehaltes enthält Tab. 3.4.

Tab. 3.4. Röntgenologische Darstellung und Calcium-Gehalt der Gallensteine

+ = spontan schattengebende Konkremente				K = Kern
— = keine schattengebenden Strukturen				S = Schale
0 = Aufnahme lag nicht vor				M = Mittelschicht
a, b = verschiedene Steinarten bei demselben Patienten				
Nr.	Röntgenbild		Ca-Gehalt	Durchmesser nicht schattengeb. Steine im Cholezystogramm (mm)
	präop.	postop.	(mg %)	
1	0	+	K 0,89 S 4,97	12
2	—	0	3,66	
3	0	+	K 5,96 S 1,79	
4	0	—	2,76	12
5	+	+	K 1,20 S 3,15	
6	—	—	1,60	
7	+	+	K 3,57 S 10,35 M 5,72	
8	0	—	3,36	5
9	0	—	1,77	
10	—	0	33,19	
11	—	+	0,87	
				Cholezystogr. lag nicht vor
12	—	+	K 0,80 S 2,30	11
13	+	+	K 0,30 S 3,29	

Nr.	Röntgenbild		Ca-Gehalt	Durchmesser nicht
	präop.	postop.	(mg ‰)	schattengeb. Steine
				im Cholezystogramm
				(mm)
14	—	—	0,10	28
15	+	+	24,01	
16	+	+	K 0,91	
			S 7,56	
17	+	+	1,21	
18	—	—	0,22	13
19	—	+	K 0,21	
			S 0,63	
20	+	0	2,64	
21	0	—	0,38	
22	+	+	25,35	
23	—	—	0,23	21
24	—	0	3,85	Cholezystogr. lag
				nicht vor
25	—	—	0,39	Steine füllen fast die
				gesamte Gallenblase
				aus
26	—	—	0,11	über 50 ‰ der
				Gallenblase mit
				Steinen gefüllt
27	0	+	K 0,85	
			S 1,64	
			M 3,01	
28	+	+	K 2,15	
			S 5,24	
29	—	+	6,57	5
30	—	+	K 0,21	47
			S 0,75	
31	0	—	0,27	
32	0	—	K 0,14	
			S 0,22	
33	0	—	0,15	
34	+	—	0,21	
35	+	+	K 1,63	
			S 27,93	
36	0	+	a) 0,67	
			b) 29,93	
37	0	—	0,04	
38	—	—	0,15	3
39	—	—	0,71	30
40	0	—	K 0,27	
			S 0,10	
41	0	—	0,34	
42	—	+	8,78	6
43	—	—	0,16	negatives
				Cholezystogramm

Nr.	Röntgenbild		Ca-Gehalt (mg %)	Durchmesser nicht schattengeb. Steine im Cholezystogramm (mm)
	präop.	postop.		
44	—	—	K 0,17 S 0,10	Cholezystogr. lag nicht vor
45	—	—	0,13	intraduktale Steine
46	—	—	0,06	
47	—	—	0,48	
48	—	—	K 0,10 S 0,36	
49	+	0	1,86	
50	0	0	26,37	
51	0	0	K 4,06 S 26,55	
52	+	0	21,64	
53	+	+	K 6,39 S 10,55 M 0,51	
54	+	+	K 6,69 S 16,00	
55	0	+	K 7,17 S 11,80	
56	+	+	K 6,50 S 0,35	
57	0	+	K 6,17 S 12,80	
58	—	—	0,14	10
59	—	—	0,40	6
60	—	—	K 0,50 S 0,19	intraduktale Steine
61	—	—	0,54	11
62	—	+	1,10	25
63	+	+	20,30	
64	0	—	K 0,08 S 0,13 M 0,10	
65	—	+	K 1,92 S 0,16 M 0,11	22
66	+	+	11,48	
67	0	—	0,41	
68	—	0	0,38	3
69	+	+	40,0	
70	+	0	24,42	
71	+	+	K 11,01 S 6,04	
72	+	+	22,0	
73	0	—	0,45	

Nr.	Röntgenbild		Ca-Gehalt (mg ‰)	Durchmesser nicht schattengeb. Steine im Cholezystogramm (mm)
	präop.	postop.		
74	0	0	K 2,94	22
75	0	—	0,61	
76	—	—	0,18	
77	0	0	1,62	
78	0	—	2,79	
79	+	+	K 0,97 S 22,06	$\frac{3}{4}$ der Gallenblase mit Steinen gefüllt
80	—	—	K 0,74	
			S 0,19	
81	—	—	K 0,91	
			S 1,31	
82	0	+	0,97	25
83	+	+	K 2,88 S 16,73	
84	—	—	0,10	
				intraduktale Steine

3.3. Angaben zur Krankengeschichte

Von den 80 versandten Fragebogen wurden 65 beantwortet, das sind 81,2 ‰. Unter diesen 65 Patienten waren 13 Männer und 52 Frauen, Männer waren also mit einem

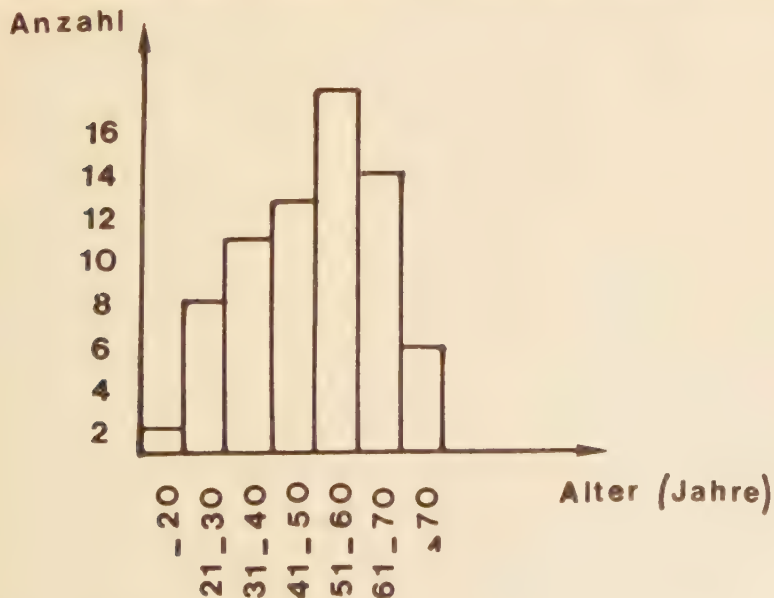


Abb. 3.1. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

Anteil von nur 20 % wesentlich seltener vertreten als Frauen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 18 und 78 Jahren. Die Altersverteilung gibt Abb. 3.1. wieder.

Die Auswertung der Umfrage ergab folgendes Bild: Im Alter von durchschnittlich 40 Jahren traten zum ersten Mal Beschwerden von seiten der Gallenblase auf (Altersverteilung siehe Abb. 3.2.).

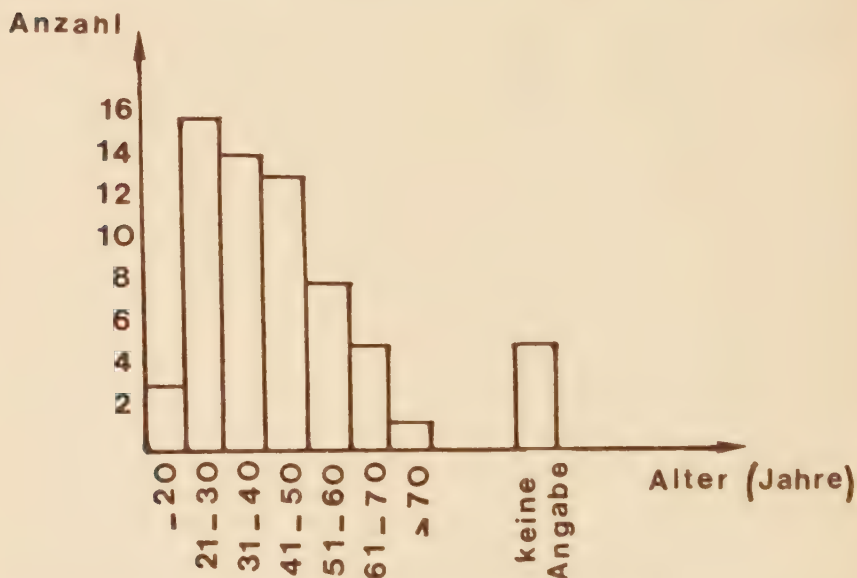


Abb. 3.2. Alter der Patienten beim Auftreten der ersten Beschwerden

Am häufigsten wurden kolikartige Schmerzanfälle (76,9 %) und Druck im rechten Oberbauch (55,4 %) angegeben, gefolgt von Fettunverträglichkeit (35,4 %), Ikterus (21,5 %) und schwerer Gallenblasenentzündung (15,4 %). In 4,6 % der Fälle traten überhaupt keine Beschwerden auf, und die Gallensteine wurden als Zufallsbefund entdeckt.

Im Durchschnitt vergingen von den ersten Symptomen an 5,4 Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wurde, und nochmals 3,8 Jahre, bis die Patienten sich zur Operation einfanden, so daß das Durchschnittsalter zur Zeit der Operation 50 Jahre betrug.

Das Operationsergebnis beurteilten 63,1 % der Patienten mit „gut“ und „sehr gut“ (sehr gut = völlig beschwerdefrei, keine Diät erforderlich: 52,3 % bzw. 34 Patienten; gut = beschwerdefrei, aber Diät erforderlich: 10,8 % bzw. 7 Patienten). Immerhin 36,9 % der Patienten waren nur mäßig und garnicht zufrieden mit dem Ergebnis der Operation (mäßig = wiederholt geringe Beschwerden im rechten Oberbauch, jedoch keine Medikamente nötig: 20 Patienten bzw. 30,8 %; schlecht = ständig Diät und Einnahme von Medikamenten nötig: 4 Patienten bzw. 6,2 %. 11 Patienten (16,9 %) nahmen regel-

mäßig Chologoga oder Spasmolytika postoperativ ein. Sonstige Medikamente wegen anderer Krankheiten nahmen 23 Patienten (35,4 %) ein.

Bei über der Hälfte der Patienten (bei 58,5 %) war gleichzeitig mit der Cholelithiasis eine oder mehrere zusätzliche Erkrankung bekannt (siehe Tab. 3.5.). Am häufigsten waren Herz- und Lebererkrankungen mit 24,6 % bzw. 13,8 %, 7,7 % der Patienten litten an Diabetes mellitus.

Definiert man das Normalgewicht nach der BROCA-Formel (Normalgewicht in kg = Körpergröße in cm — 100, bei Frauen abzüglich 10 %), so waren 42 Patienten (64,6 %) übergewichtig und nur 18 (27,7 %) hatten ihr Normalgewicht oder weniger. Von 5 Patienten (7,7 %) fehlten Angaben über ihr Gewicht.

38,5 % der Patienten hatten Bluts-Verwandte (Eltern, Kinder oder Geschwister), die ebenfalls Gallensteine hatten.

Teilt man die Patienten aufgrund der chemischen Zusammensetzung ihrer Gallensteine ebenfalls in 3 Gruppen ein (siehe 3.1.) und wertet die Krankengeschichte in den einzelnen Gruppen getrennt aus, so zeigt sich, daß sich die 3 Gruppen in allen untersuchten Punkten nicht wesentlich unterscheiden.

Patienten mit Calcium-reichen Steinen (Gruppe II und III) bekamen zwar im Durchschnitt ihre Beschwerden in einem jüngerer Lebensalter ($37,5 \pm 12,1$ Jahre) als Patienten mit Cholesterolsteinen (Gruppe I: $42,7 \pm 15,0$ Jahre), und entsprechend lag auch das Operationsalter in Gruppe I ($53,3 \pm 14,4$ Jahre) höher als in Gruppe II und III ($44,4 \pm 12,9$ Jahre). Doch war die Streuung um die Mittelwerte so groß, daß sich kein statistisch signifikanter Unterschied fand.

Mit dem durchschnittlich höheren Alter der Patienten in Gruppe I hängt es wahrscheinlich zusammen, daß in dieser Gruppe 13 Patienten (30,1 %) an Herzerkrankungen litten, während in Gruppe II und III zusammen nur 3 Patienten (13,6 %) herzkrank waren.

Sämtliche Punkte des Fragebogens sind in Tab. 3.5. zusammengestellt.

3.3.1. Laborwerte

Aus den Krankenblättern von 60 Patienten wurden die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen entnommen: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Transaminasen, Bilirubin, Alkalische Phosphatase.

Die BSG nach Westergren war bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten erhöht (31 Patienten bzw. 51,7 %), bei einem Viertel normal und bei 14 Patienten (23,3 %) nicht bekannt. Als normal galten dabei Werte bis zu 10 Einheiten in der 1. Stunde. Bei 9 Patienten (15 %) bestand nur eine leichte Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit bis zu 20 Einheiten in der 1. Stunde, bei 14 Patienten (23,3 %) eine mäßige Erhöhung bis zu 50 und bei 8 Patienten (13,3 %) eine starke Erhöhung über 50 Einheiten in der 1. Stunde.

Die Serum-Transaminasen befanden sich bei 14 Patienten im Normbereich unter 12 mU/ml. Bei 36 Patienten (60 %) traten leichte Erhöhungen bis zu 50 mU/ml auf und bei 8 Patienten (13,3 %) lagen die Werte zwischen 50 und 200 mU/ml. Bei Patienten waren die Transaminasen nicht bestimmt worden.

Das Bilirubin im Serum betrug bei 9 Patienten (15 %) Werte über 1,0 mg/100 ml. Darunter war der höchste Wert von 20,8 mg/100 ml. 48 Patienten (80 %) hatten normale Bilirubinwerte zwischen 0,22 und 1,0 mg/100 ml. Bei 3 Patienten waren keine Bilirubin-Bestimmungen durchgeführt worden.

Familiäre Belastung, Gewicht und Beschwerden bei Cholelithiasis

Gruppe	Familiäres Vorkommen von Gallen- steinen	Gewicht			Präoperative Beschwerden							schwere Gallenblasen- entzündung
		≤ Normal- gewicht	Über- gewicht	nicht bekannt	keine	Fettunver- träglichkeit	Koliken	Ikterus	Druck im rechten Oberbauch			
I (Ca ≤ 5 %) n = 43	16 37,2 %	12 27,9 %	27 62,8 %	4 9,3 %	2 4,7 %	16 37,2 %	33 76,8 %	8 18,6 %	24 55,9 %	7 16,3 %		
II (Ca > 5—13 %) n = 9	3 33,3 %	1 11,1 %	8 88,9 %	—	—	4 44,4 %	7 77,8 %	4 44,4 %	6 66,7 %	1 11,1 %		
III (Ca > 13 %) n = 13	6 46,1 %	5 38,5 %	7 53,8 %	1 7,7 %	1 7,7 %	3 23,1 %	10 76,9 %	2 15,4 %	6 46,1 %	2 15,4 %		
Insgesamt n = 65	25 38,5 %	18 27,7 %	42 64,6 %	5 7,7 %	3 4,6 %	23 35,4 %	50 76,9 %	14 21,5 %	36 55,4 %	10 15,4 %		

Tabelle 3.5. Ergebnisse einer Fragebogenauswertung

Gruppe	Alter bei den ersten Symptomen (Jahre)	Operations- alter (Jahre)	Zeitdauer bis zur Diagnose- stellung (Jahre)	Zeitdauer von der Diagnose bis zur Ope- ration (Jahre)	subjektive Operationsbewertung			
					sehr gut*	gut*	mäßig*	schlecht*
I ($Ca \leq 5\%$) n = 43	$42,7 \pm 15,0$ (n = 40)	$53,3 \pm 14,4$ (n = 43)	5,6 (n = 39)	4,8 (n = 39)	21 48,9 %	6 14,0 %	13 30,2 %	3 7,0 %
II ($Ca > 5-13\%$) n = 9	$35,1 \pm 5,2$	$45,2 \pm 12,2$	7,1	3,0	5 55,6 %	1 11,1 %	3 33,3 %	—
III ($Ca > 13\%$) n = 13	$39,2 \pm 15,3$	$43,9 \pm 13,9$	3,5	1,2	8 61,5 %	—	4 30,8 %	1 7,7 %
Insgesamt n = 65	$40,8 \pm 14,2$ (n = 62)	$50,3 \pm 14,5$ (n = 65)	5,4 (n = 61)	3,8 (n = 61)	34 52,3 %	7 10,8 %	20 30,8 %	—

Tabelle 3.5. Ergebnisse einer Fragebogenauswertung * Definition siehe Text

Gruppe	Zusätzliche Erkrankungen postoperativ						Medikamenteneinnahme postoperativ			
	Diabetes mellitus	Darm-erkrankg.	erhöhter Blutfett-spiegel	Leber-erkrankg.	Herz-erkrankg.	sonst. Er-krankg.	keine andere Er-krankung	Cholagoga, Spasmolytika	sonst.	keine
I (Ca≤5%) n = 43	3 7,0%	1 2,3%	4 9,5%	7 16,3%	13 30,2%	10 23,3%	16 37,2%	7 16,3%	17 39,5%	20 46,5%
II (Ca>5-13%) n = 9	—	—	2 22,2%	1 11,1%	1 11,1%	—	6 66,7%	2 22,2%	1 11,1%	6 66,7%
III (Ca>13%) n = 13	2 15,4%	2 15,4%	2 15,4%	1 7,7%	2 15,4%	5 38,5%	5 38,5%	2 15,4%	5 38,5%	6 46,1%
Insgesamt n = 65	5 7,7%	3 4,6%	8 12,3%	9 13,8%	16 24,6%	15 23,1%	27 41,5%	11 16,9%	23 35,4%	32 49,2%

Tab. 3.5. Ergebnisse einer Fragebogenauswertung

Die Werte der alkalischen Phosphate lagen bei 46 Patienten (76,7 %) im Normbereich zwischen 70 und 200 mU/ml. Bei 9 Patienten (15 %) kamen Werte zwischen 210 und 858 mU/ml vor und von 5 Patienten (8,3 %) waren die Werte nicht bekannt.

Bei allen aufgeführten Parametern spielte es keine Rolle, ob Calcium-reiche oder Calcium-arme Steine vorhanden waren, die genannten pathologischen Veränderungen waren bei allen Steintypen etwa gleich häufig.

4. Diskussion

4.1. Die schwankenden Erfolgsraten bei der Chenosäure-Therapie

Erste Studien zeigten bei der Auflösung von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure zwischen 0 und 68 % Erfolge (WEIS, 26). Aus epidemiologischen Gründen müßte in Europa und Nordamerika, wo 90 % der Gallensteine über 70 % Cholesterol enthalten, eigentlich eine höhere Erfolgsrate erwartet werden. Die Auflösung eines Steines kann also nicht nur von seinem Cholesterolgehalt abhängen. Weitere Untersuchungen ergaben, daß folgende Faktoren für die medikamentöse Auflösung von Gallensteinen entscheidend sind (ISER et al., 15; WEIS, 26, 35; WEIS et al., 32): Zunächst einmal muß der Ductus cysticus durchgängig sein, damit das Medikament überhaupt von der Leber in die Gallenblase gelangen kann. Ein negatives Cholezystogramm bedeutet deshalb eine Kontraindikation für die Behandlung mit CDC. Ferner muß eine ausreichende Resorption der Chenosäure im entero-hepatischen Kreislauf gesichert sein, so daß Patienten mit einem Malabsorptionssyndrom von der Therapie ausgenommen werden sollten. Auch bei Erkrankungen, von denen bekannt ist, daß sie im allgemeinen zu Pigmentsteinen führen, wie z. B. hämolytische Anämien, Herzklappenprothesen, Leberzirrhose, sollte eine Therapie mit Chenosäure vermieden werden; ebenso bei Patienten, bei denen die Röntgenleeraufnahme sichtbar kalzifizierte Gallensteine zeigt.

Das Volumen der Steine sollte 50 % des Gallenblasenvolumens nicht überschreiten, damit eine ausreichende Durchmischung der Galle und Diffusion der Gallensäure-Micellen zur Steinoberfläche stattfinden kann. Bei Solitärsteinen sollte der Durchmesser der Steine unter 20 mm liegen, da bei größeren Steinen das Verhältnis von Steinoberfläche zu Steinvolumen relativ ungünstig wird, und da sich außerdem in älteren Gallensteinen oft Kalk einlagert.

Wichtig ist auch eine ausreichende Dosierung, die sich nach dem Körpergewicht richten muß und ca. 15 mg/kg täglich betragen sollte.

Je enger die Indikation entsprechend den genannten Kriterien gestellt wird, desto größer sind die Erfolgchancen.

LEUSCHNER (36) konnte 7 von 10 sorgfältig ausgewählten Patienten mit Erfolg behandeln. THISTLE et al., (37) erreichten bei Patienten mit nicht schattengebenden Gallensteinen unter 15 mm Durchmesser in 81 % eine Auflösung oder Verkleinerung der Steine. Dadurch wird allerdings der Kreis der in Frage kommenden Patienten von vornherein begrenzt. Wir untersuchen daher, wieviele der Patienten, die zur Operation kamen, retrospektiv nach diesen Kriterien für eine Therapie mit CDC geeignet gewesen wären und bei wieviel Patienten die medikamentöse Auflösung entsprechend der chemischen Steinanalyse derzeit mit großer Wahrscheinlichkeit Erfolg gehabt hätte.

4.2. Häufigkeit medikamentös auflösbarer Gallensteine

4.2.1. Auswahl nach der Röntgenaufnahme

Präoperativ zeigten sich bei 33 von 57 Patienten (57,9 %) keine schattengebenden Gallensteine auf der Leeraufnahme, d. h. daß bei diesen Patienten eine wichtige Voraussetzung für die Therapie mit CDC erfüllt war. Die Cholezystographie erbrachte jedoch bei 16 Patienten folgende Befunde, die als Kontraindikation für eine CDC-Therapie zu werten sind: Steindurchmesser über 20 mm (9 Patienten), Gallengangssteine (3 Patienten), Steinvolumen über 50 % der Gallenblasenvolumens (3 Patienten), negatives Cholezystogramm (1 Patient). Da von 3 Patienten nur die Leeraufnahmen vorlagen, verbleiben von den 54 Patienten, deren Röntgenaufnahmen vollständig vorlagen, 14 Patienten, die aufgrund der Röntgenaufnahmen für die Therapie mit CDC ausgewählt worden wären. Dies sind 46,7 % der Patienten mit nicht schattengebenden Steinen und 25,9 % der insgesamt 54 Patienten, deren Cholezystogramm vorlag.

24 von 57 Patienten zeigten auf den präoperativen Röntgenbildern spontanschattengebende Gallensteine. Dies ist mit 42,1 % ein auffallend hoher Prozentsatz, verglichen mit 10 % nach SHERLOCK (38) und 16 % nach TROTMAN et al., (39). Einerseits liegt das daran, daß die relativ hohe Zahl von 21 Patienten (25 % des untersuchten Kollektivs) Steine hatten, deren Calcium-Gehalt über 10 % betrug.

Andererseits stellten sich in 9 Fällen auch Gallensteine mit weniger als 10 % Calcium spontan dar. 6 dieser Steine enthielten sogar unter 5 % Calcium. ROFS (31) dagegen fand Spontanschatten im Röntgenbild nur bei Gallensteinen mit mehr als 10 % Calcium. Bei Versuchen mit künstlichen Gallensteinen genügten allerdings schon 20 mg Calcium als Korn eines Steines für einen Röntgenschaten. Der Unterschied in der röntgenologischen Darstellung kann also durch eine andere räumliche Verteilung des Calciums in den Gallensteinen zustande kommen. Die Trennung der Steinschichten vor der chemischen Analyse erfolgte nach dem Augenmaß und ist daher mit einer gewissen Ungenauigkeit verbunden. Entsprechend dem mitgenommenen Anteil einer angrenzenden Schicht mit höherem oder niedrigerem Calcium-Gehalt kann die Konzentrationsangabe schwanken. Während bei ROFS der Anteil kalkdichter Strukturen im Röntgenbild von 10 % präoperativ auf 38 % postoperativ anstieg, zeigten bei dem vorliegenden Patientengut nur 7 von 48 Gallensteinen (14,6 %) postoperativ zusätzlich einen Hinweis auf Calcium.

4.2.2. Auswahl auf Grund der chemischen Steinzusammensetzung

Wie der Vergleich zwischen prä- und postoperativen Aufnahmen zeigt, erfolgt die Darstellung kalkdichtester Strukturen im Röntgenbild je nach umgebender Weichteildichte mit unterschiedlicher Empfindlichkeit. Außerdem ist keine Unterscheidung zwischen Bilirubin- und Cholesterolesteinen möglich. Um die Zusammensetzung der Steine festzustellen, wurde deshalb die chemische Analyse durchgeführt. Dabei fanden wir 57 Steine (67,8 %) mit einem Calcium-Gehalt von 2 bis 5 %, 12 Steine (14,3 %) mit Calcium-Konzentrationen zwischen 5 % und 13 % und 15 Steine (17,9 %) mit Calcium-Konzentrationen zwischen 13 % und 40 %. Wie in-vitro-Untersuchungen von SCHÄFER und WYSS (40) ergaben, ist die Auflösungsgeschwindigkeit von Gallensteinen mit einem Calcium-Gehalt unter 5 % signifikant größer als die von Steinen mit mehr als 5 % Calcium. Bei einem Calcium-Gehalt über 13 % zeigte sich in vitro überhaupt keine Auflösung mehr. Geht man davon aus, daß diese Werte auch in vivo gelten, so wären die Steine von

57 Patienten (68 %) medikamentös gut auflösbar gewesen, wenn man einmal nur die chemische Zusammensetzung berücksichtigt. Bei weiteren 12 Patienten (14 %) wären die Voraussetzungen für eine medikamentöse Steinauflösung relativ ungünstig gewesen, doch hätte man in einem längeren Zeitraum eventuell auch bei ihnen eine Steinauflösung erreichen können.

Die Steine der übrigen 15 Patienten (17,9 %) wiesen Calcium-Konzentrationen über 13 % auf und wären somit medikamentös nicht auflösbar gewesen. Untersucht man Gallensteine im ganzen, so sind Steine mit einem so hohen Calcium-Gehalt sehr selten (4 % nach FISCHER et al., 41). Die Gallensteinbildung erfolgt jedoch häufig in mehreren Phasen, wobei Schichten verschiedener chemischer Zusammensetzung übereinander abgelagert werden (SUTOR et al., 42).

Bei den von uns untersuchten Steinen waren es 33 (39,3 %), die einen geschichteten Aufbau zeigten. Da eine hohe Calcium-Konzentration in einer Schicht die Auflösung eines Gallensteins verhindern kann, untersuchten wir in diesen Fällen die einzelnen Schichten getrennt und kamen so zu dem relativ hohen Anteil von 18 % Steinen mit mehr als 13 % Calcium in diesen untersuchten Schichten.

Diese Tatsache der schichtweisen Ablagerung von Calcium erschwert die Beurteilung der Gallensteinzusammensetzung durch jede bis heute bekannte Analysenmethode. Sowohl bei der chemischen Analyse gesamter Steine wie auch bei der Trennung in einzelne Schichten entstehen Fehler, die das biologische Verhalten des Steines im Auflösungsprozeß verzerren können.

Bei den 14 auf Grund der Röntgenaufnahmen für die medikamentöse Auflösung ausgewählten Patienten ergab die chemische Analyse der Gallensteine, daß 11 davon auf Grund ihres Calcium-Gehaltes auch tatsächlich auflösbar gewesen wären, d. h. daß sie Calcium zwischen 0 und 5 % enthielten. Bei diesen Patienten, die anhand der vorstehenden Kriterien ausgewählt wurden, wäre also in 78,6 % ein Erfolg bei einer CDC-Therapie zu erwarten gewesen. Insgesamt wären von den 54 Patienten 20,4 % erfolgreich mit CDC behandelt worden. Diese theoretische Erfolgsrate von 20 % liegt etwas niedriger als die von WOLPERS (34) gefundene von 24 %.

4.3. Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie

Es muß einschränkend betont werden, daß man die hier gefundenen Ergebnisse nicht ohne weiteres verallgemeinern kann. Wenn die vorliegende Untersuchung an 54 Gallensteinen anhand von präoperativen Röntgenaufnahmen und postoperativen Steinanalysen zu dem Ergebnis kommt, daß nur bei 20 % aller Patienten eine medikamentöse Steinauflösung möglich gewesen wäre, so muß diese Aussage als momentane Feststellung gelten, da sie an einem selektionierten Patientenmaterial gewonnen wurde. Bei den Patienten handelt es sich insofern um eine Selektion, als nur Patienten untersucht wurden, die zur Operation kamen.

Der hier gefundene relativ kleine Prozentsatz von 20 % auflösbarer Steine könnte jedoch wesentlich vergrößert werden, wenn die Diagnose Cholelithiasis zu einem früheren Zeitpunkt gestellt worden wäre. Der zahlenmäßig größte Teil der Kontraindikationen wie zu großer Durchmesser bzw. zu großes Volumen der Steine entsteht erst im Laufe der Zeit durch das Wachstum der Steine, so daß die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt ebenfalls mit CDC behandelt werden könnten. Junge Cholesterolesteine lassen sich

am besten auflösen, und „jung“ bedeutet nach WOLPERS (34) bis zu 6 Jahre alt. Wie aus unserer Umfrage hervorgeht, wurde jedoch im Durchschnitt die Diagnose erst 5,4 Jahre nach dem Auftreten der ersten Beschwerden gestellt, und bis zur Operation vergingen durchschnittlich weitere 3,8 Jahre. Dieser außerordentlich lange Zeitraum bis zur Diagnosestellung dürfte teilweise darauf zurückzuführen sein, daß nach der ersten Manifestation des Gallensteinleidens oft jahrelang keine Beschwerden mehr bestanden, so daß zunächst auf eine ausgedehnte Diagnostik verzichtet wurde. Die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie gerade bei jungen Gallensteinen fordert jedoch eine möglichst frühe Diagnosestellung und Einleitung der Therapie.

Die lange Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapie könnte durch die Unschädlichkeit der medikamentösen Behandlung auf Null reduziert werden. Allein dadurch wird sich der Anteil der medikamentös behandelbaren Patienten deutlich erhöhen.

Zur Früherkennung der Cholelithiasis wird in Zukunft eine breite Anwendung der Ultraschalluntersuchung beitragen, die im Gegensatz zur Röntgenuntersuchung nicht mit Nebenwirkungen verbunden ist und bei Steinen über 0,5 cm Durchmesser eine Trefferquote von 90 % hat.

5. Zusammenfassung

Die Indikation zur medikamentösen Auflösung von Gallensteinen wird wegen der unsicheren Erfolgsrate oft nur zögernd gestellt. Deshalb wurde die Frage untersucht, wieviele Patienten mit Gallensteinen für eine medikamentöse Therapie geeignet sind, und zwar einerseits auf Grund der präoperativen Röntgendiagnostik, andererseits auf Grund der chemischen Zusammensetzung der Gallensteine. Die Auswertung der präoperativen Röntgenaufnahmen der Gallenblase von 57 Patienten ergab, daß 42 % der Patienten röntgenologisch sichtbar kalzifizierte Gallensteine hatten, d. h. daß diese Patienten für die medikamentöse Steinauflösung nicht geeignet waren. Von 54 Patienten lag ein Cholezystogramm vor. Danach bestanden bei weiteren 30 % der Patienten andere Kontraindikationen für die medikamentöse Litholyse, wie z. B. ein zu großer Steindurchmesser. Somit verblieben von den 54 Patienten noch 14 (26 %), bei denen auf Grund der Röntgenaufnahmen eine medikamentöse Gallensteinauflösung indiziert gewesen wäre.

Die chemische Analyse der operativ entfernten Gallensteine von 84 Patienten hatte folgendes Ergebnis: 68 % der Steine enthielten weniger als 5 % Calcium, 14 % der Steine enthielten zwischen 5 und 13 % Calcium, und 18 % der Steine enthielten mehr als 13 % Calcium. Demnach wären 68 % der Gallensteine auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung medikamentös auflösbar gewesen.

Von den 14 Patienten, die an Hand der präoperativen Röntgenaufnahmen für eine medikamentöse Steinauflösung ausgewählt worden wären, besaßen 11 (79 %) Steine mit weniger als 5 % Calcium, d. h. bei strenger Auswahl der Patienten wäre in 79 % eine Steinauflösung zu erwarten gewesen.

Die Ursachen der nach den präoperativen Röntgen-Aufnahmen so niedrigen Eignungsquote von 26 % für die medikamentöse Auflösung — trotz der hohen Eignungsquote von 68 % auf Grund der Steinzusammensetzung — liegen einmal an der unsicheren Beurteilung des Calcium-Gehalts von Gallensteinen mittels Röntgenaufnahmen. Ein Vergleich zwischen prä- und postoperativen Röntgenaufnahmen von 48 Gallensteinen zeigte,

daß der Anteil sichtbar kalzifizierter Strukturen auf den postoperativen Aufnahmen um 15 % anstieg. Das bedeutet, daß die röntgenologische Darstellung eines Gallensteins bei gleichem Calcium-Gehalt auch von der Dichte der umgebenden Weichteile beeinflußt wird.

Eine weitere Ursache für die niedrige Eignungsquote von 26 % liegt darin, daß viele Steine zum Zeitpunkt der Operation schon zu lange bestanden. Wie aus unserer Umfrage hervorgeht, vergingen durchschnittlich 5,4 Jahre zwischen den ersten Symptomen des Gallensteinleidens und der Diagnosestellung und weitere 3,8 Jahre bis zur Operation. Da junge Gallensteine mit größerer Wahrscheinlichkeit aufgelöst werden können als schon jahrlang bestehende, ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung anzustreben. Die zukünftige rasche und nebenwirkungsfreie Diagnostik der Cholelithiasis durch Ultraschalluntersuchungen wird eine frühzeitige Diagnose ermöglichen. Dadurch wird die medikamentöse Therapie bei einem sehr viel größeren Anteil der Patienten erfolgreich angewandt werden können.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. J. Weis für die Vergabe des Themas und für die Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit besonderen Dank sagen.

6. Literaturverzeichnis

1. *Back, P.*: Zur Epidemiologie des Gallensteinleidens. Leber, Magen, Darm 4, 13—16 (1974)
2. *Brett, M., D. J. P. Barker*: The world distribution of gallstones. Intern. J. of Epidemiology 5, 335—341 (1976)
3. *Sampliner, R. E., P. H. Bennett, L. J. Comess, F. A. Rose, T. A. Burch*: Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. New Engl. J. Med. 283, 1358—1364 (1970)
4. *Biss, K. K., H. O. B. Mikkelsen, L. Lewis, B. Taylor*: Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. New Engl. J. Med. 284, 694—699 (1971)
5. *Birnbaum, D., F. Karmeli*: Epidemiological aspects of cholelithiasis. Med. Chir. Dig. 1, 131—135 (1972)
6. *Sarles, H., J. Hauton, N. E. Planche*: Diet, cholesterol gallstones and composition of the bile. Amer. J. Dig. Dis. 15, 251—260 (1970)
7. *Zschoch, H.*: Die Häufigkeit von Gallensteinen und ihre Kombination mit anderen Befunden. Dtsch. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 24, 145—153 (1964)
8. *Boudhier, J. A. D.*: Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. Gut 10, 705—710 (1969)
9. *Barrett-Connor, E.*: Cholelithiasis in sickle cell anaemia. Am. J. Med. 45, 889—898 (1968)
10. *Wenkert, A., B. Robertson*: The natural course of gallstone disease. Eleven-year review of 781 non-operated cases. Gastroenterology 50, 376—381 (1966)
11. *Weis, H. J.*: Persönl. Mitteilung
12. *Danzinger, R. G., A. F. Hofmann, D. J. Schoenfield, L. J. Thistle*: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. New Engl. J. Med. 286, 1—8 (1972)
13. *Bell, G. D., B. Whitney, R. H. Dowling*: Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. Lancet 2, 1213—1216 (1972)
14. *Thistle, J. L., A. F. Hofmann*: Efficacy and specificity of chenodeoxycholic therapy for dissolving gallstones. New Engl. J. Med. 289, 655—659 (1973)
15. *Iser, J. H., R. H. Dowling, H. Y. Mok, G. D. Bell*: Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones. New Engl. J. Med. 293, 378—385 (1975)
16. *Sutor, D. J., S. E. Wooley*: A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. Gut 12, 55—64 (1971)
17. *Carey, M. C., D. M. Small*: Micelle formation by bile salts. Arch. Int. Med. 130, 506—527 (1972)
18. *Admirand, W. H., D. M. Small*: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest. 47, 1043—1052 (1968)
19. *Holzbach, R. T., M. Marsh, M. Olszewski, K. Holan*: Cholesterol solubility in bile: Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. J. Clin. Invest. 52, 1467—1479 (1973)
20. *Erb, W., U. Leuschner*: Die Entstehung von Gallensteinen. Med. Klinik 68, 131—135 (1973)
21. *Coyne, M. J., G. G. Bonorris, L. I. Goldstein, L. J. Schoenfield*: Effect of chenodeoxycholic acid and phenobarbital on the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in patients with gallstones. J. Lab. Clin. Med. 87, 281—291 (1976)
22. *Metzger, A. L., S. Heymsfield, S. M. Bundy*: Lithogenic Index — a numerical expression for the relative lithogenicity of bile. Gastroenterology 62, 499—501 (1972)
23. *Thistle, J. L., L. J. Schoenfield*: Induced alterations in composition of bile of persons having cholelithiasis. Gastroenterology 61, 488—496 (1971)
24. *Northfield, T. C., N. F. Larusso, J. L. Thistle, A. F. Hofmann*: Mechanism of action of chenodeoxycholic acid in gallstone dissolution. Gut 14, 826—827 (1973)
25. *Erb, W.*: Pathophysiologische Grundlagen der Gallensteinauflösung. Leber, Magen, Darm 4, 72—74 (1974)
26. *Weis, H. J.*: Klinischer Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Therapie mit Chenodesoxycholsäure und die Frage der Dosierung. Z. Gastroenterologie 13, 304—308 (1974)

27. *Schoenfield, L. J.*: Medical therapy for gallstones. *Gastroenterology* 67, 725—729 (1974)
28. *Möckel, G.*: Auflösung von Gallensteinen mit und ohne Chenodesoxycholsäuretherapie. *Dtsch. Ges. Inn. Med.* 80, 451—456 (1974)
29. *Stalder, G. A.*: Theorie und Praxis der medikamentösen Behandlung von Gallensteinen. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 64, 507—508 (1975)
30. *Fromm, H., A. Eschler, D. Töllner, H. Canzler, F. W. Schmidt*: Untersuchungen zur Gallensteinauflösung in vivo. *DMW* 100, 1619—1625 (1975)
31. *Roes, K.*: Calcium-Gehalt von Gallensteinen und röntgenologische Darstellung. *Med. Diss. Mainz* 1976
32. *Weis, H. J., E. U. Baas, K. H. Holtermüller, T. R. Weihrauch*: Klinische Erfahrungen mit der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen. *Dtsch. Ges. Inn. Med.* 82, 343—345 (1976)
33. *Sperry, W. M., M. Webb*: A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.* 187, 97—106 (1950)
34. *Wolpers, C.*: Auswahl der Gallensteinträger zur Litholyse. *Leber, Magen, Darm* 6, 43—46 (1976)
35. *Weis, H. J.*: Die Rolle der Gallensäuren bei der Bildung und Auflösung von Gallensteinen. *Dtsch. Ges. Inn. Med.* 80, 338—343 (1974)
36. *Leuschner, U., E. Reber, W. Erb*: Erfahrungen bei der Behandlung von Gallensteinpatienten mit Chenodesoxycholsäure. *DMW* 103, 156—160 (1977)
37. *Thistle, J. L., A. F. Hofmann, B. J. Ott, P. Y. S. Yu*: Gallstone dissolution with chenodeoxycholic acid, 1969—1976: The Mayo clinic studies. *Gastroenterology* 70—A85, 943 (1976)
38. *Sherlock, S.*: Diseases of the liver and biliary system. 4. ed. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1969
39. *Trotman, B. W., E. J. Petrella, R. D. Soloway, H. M. Sanchez, T. A. Morris, W. T. Miller*: Evaluation of radiographic lucency or opaqueness of gallstones as a means of identifying cholesterol or pigment stones. *Gastroenterology* 68, 1563—1566 (1975)
40. *Weis, H. J.*: Persönl. Mitteilung
41. *Klein, H., W. Fischer*: Form und chemische Analyse der häufigsten Gallensteine. *Zbl. f. Allg. Pathologie und Path. Anatomie* 95, 360—365 (1956)
42. *Sutor, D. J., S. E. Wooley*: The sequential deposition of crystalline material in gallstones. *Gut* 15, 130—131 (1974)

7. Lebenslauf

Am 23. 8. 1953 wurde ich in Stuttgart geboren. Meine Eltern, Dr. med. Walter Grieshaber und Dr. med. Editha Grieshaber, geb. Bilfinger, sind beide Ärzte. Ich habe zwei Schwestern, Sibylle, geb. 15. 2. 1955, und Iris, geb. 28. 4. 1962.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Grundschule, von 1964 bis 1972 das sprachliche Hölderlin-Gymnasium in Stuttgart.

Nach dem Abitur im Juni 1972 begann ich im Wintersemester 1972/73 an der Ruhr-Universität Bochum mein Medizin-Studium. Im August 1974 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Anschließend wechselte ich an die Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Nach dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im April 1978 kam ich ans Akademische Lehrkrankenhaus Kaiserslautern. Dort legte ich im Mai 1979 den letzten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

